



# 血液衰老: 定义与范畴

靳凤艳<sup>1</sup>, 薛华<sup>2</sup>, 孙亮<sup>3</sup>, 兰茂卓<sup>4</sup>, 张凌怡<sup>4,5</sup>, 张江勃<sup>2</sup>, 田梦茹<sup>1</sup>, 李玉军<sup>2</sup>, 黎健<sup>3</sup>, 戴云<sup>4\*</sup>, 中国老年学和老年病学学会老年病学分会血液学专家委员会

1. 吉林大学白求恩第一医院血液科, 长春 130012;
2. 河北大学附属医院血液科, 保定 071030;
3. 北京医院国家卫生健康委北京老年医学研究所, 北京 100005;
4. 吉林大学白求恩第一医院肿瘤精准医学实验室, 长春 130061;
5. 吉林大学第二医院, 长春 130041

\* 联系人, E-mail: daiyun@jlu.edu.cn

收稿日期: 2022-07-17; 接受日期: 2022-11-16; 网络版发表日期: 2023-03-07

国家自然科学基金(批准号: 81471165, 81670190, 81670189, 81870160, 81971108)、吉林省自然科学基金学科布局项目(批准号: 20190201042JC, 20190201163JC)、吉林省中青年科技创新创业卓越人才(团队)项目(创新类)(批准号: 20210509010RQ)和吉林大学“学科交叉融合创新”项目(2021)资助

**摘要** 一般认为, 血液老化是人体衰老的根源. 血液系统随年龄增长而发生生理性或病理性变化, 导致造血干/祖细胞(HSC/HPC)衰老、免疫衰老、炎性衰老等, 驱动或参与机体和几乎所有系统/器官的衰老, 并引起多种老年性血液系统疾病(特别是恶性肿瘤). 虽然“血液衰老(blood aging)”这一名词已在许多论文和日常生活中提及, 但尚无确切的定义, 其涵盖的领域也不清楚. 实际上, 随着衰老(包括整体、系统/器官、细胞乃至分子的衰老)研究的迅速拓展和深入, 血液衰老的多个方面(如HSC/HPC衰老、免疫衰老、炎性衰老等)已广泛渗透到几乎所有的衰老研究领域, 但其本身却迄今未形成一个领域, 与迅速发展的临床老年血液学形成了鲜明的反差. 因此, 本文尝试对血液衰老进行定义(包括生理性和病理性血液衰老), 并概要综述了其可能涵盖的范畴(生理性衰老包括HSC/HPC衰老、不同类型血细胞衰老及血液的衰老生物标志物; 病理性衰老包括红系、髓系、淋系、巨核细胞/血小板的老年性良性疾病或恶性肿瘤, 以及老年患者的衰弱及其评估), 供学者们讨论.

**关键词** 血液衰老, 定义, 范畴, 生理性衰老, 病理性衰老

衰老是生命过程中不可抗拒的自然规律, 其本质是机体中系统、器官、组织、细胞、乃至分子的增龄性变化, 导致其结构(组分、构成、构象)的退行性变和功能的衰退<sup>[1]</sup>. 血液作为人体的主要系统之一, 与其他位置固定的系统/器官不同, 血液从胚胎开始, 就在体内循环往复、奔流不息, 直至生命终结. 因此, 血液

系统常被比喻为地球上的河流, 故“(流)动”是其最重要的特征. 作为唯一的“干流”, 血液是人体内最主要的交通工具, 周而复始循环的血液, 给每个器官、组织和细胞运送其生存、代谢、功能等所必需的氧气和营养, 并同时运走新陈代谢所产生的二氧化碳和废料, 维持微环境的自稳. 其次, 循环的血液又是连接所有器

引用格式: 靳凤艳, 薛华, 孙亮, 等. 血液衰老: 定义与范畴. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 789–807

Jin F Y, Xue H, Sun L, et al. Blood aging: definition and scope (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 789–807, doi: 10.1360/SSV-2022-0145

官、组织及细胞的最主要通讯途径, 是保证整个机体高度协调运行的“信息高速公路”。再次, 血液也是机体内最重要的防御体系, 其中多种免疫细胞(白细胞)在循环中昼夜不停地巡察, 全天候监控病原体等外敌入侵和机体内出现的异常病理变化(涵盖几乎所有疾病, 包括衰老及其相关的老年性疾病), 并通过血液循环迅速向病变部位募集大量免疫细胞, 及时清除外源性病原体和内源性病变细胞等, 保证机体的健康。在众多病理情况下, 血液又成为疾病蔓延(如病原体扩散、肿瘤转移等)的重要途径, 同时也成为临床观察疾病发生、发展和转归的最佳“窗口”。因此, 血液与衰老之间存在密不可分的关系, 已毋庸置疑。近年来, 衰老(包括机体衰老、器官衰老和细胞衰老)的研究已成为生物医学领域的最大热点和亮点, 分别提出了血管衰老、心脏衰老、脑衰老、肺衰老、皮肤衰老等概念, 并迅速形成相应的全新研究领域<sup>[2,3]</sup>。一般认为, 血液老化是机体/器官衰老的根源, 而且当前对血液在机体及多种器官衰老中的作用也已有明确的认识。例如, 虽然对基于异种共生(parabiosis)动物实验提出的“年轻血液抗衰老”这一说法, 仍存在巨大争议, 但血液中存在促衰老和抗衰老因素, 则已基本成为共识<sup>[4]</sup>。但是, “血液衰老”作为机体/器官衰老中一个不可或缺的重要组成部分, 其概念及所涵盖的领域, 迄今尚不明确。因此, 本文尝试对血液衰老进行定义, 并概要综述其可能涉及的研究范畴。

## 1 血液衰老的定义

衰老是指随着年龄增长, 机体对环境的生理和心理适应能力(physiological and psychological adaptation)进行性降低(persistent decline)或丧失(loss或de-tuning), 并逐渐趋向死亡的现象<sup>[5]</sup>。衰老包括生理性衰老和病理性衰老, 前者指成年后出现的生理性退化过程, 后者是由于各种致病因素所导致的老年性病理变化<sup>[6]</sup>。“血液衰老(blood aging)”作为一个名词, 在不少国内外论文中均已提及, 但尚无明确的定义。血液衰老一般被视为等同于血液老化(aged blood), 两者经常混用, 但正如衰老与老化代表两个不同的概念一样, 前者代表一个内在的过程和机制, 而后者则代表一种外在的性状和表型, 故血液衰老和血液老化也不应混为一谈。血液老化是指进入中老年后血液性状的变化,

包括黏稠度增加(由于体内总体水分下降)导致血流速度减缓、pH值下降(由于细胞供能方式从氧化磷酸化向糖酵解转变, 产生大量乳酸)导致血液酸化及代谢产物的堆积(由于细胞衰老、慢性炎症、代谢异常等产生的代谢产物增加, 而机体清除代谢产/废物的能力减弱)<sup>[7]</sup>, 即通常所说的血液变黏、变酸、变脏。值得一提的是, 血液老化中的变酸, 反映了衰老过程中细胞内能量代谢的一个关键性范式转移(metabolic paradigm shift), 随年龄增长, 由于线粒体功能逐渐退化(伴数量和结构的变化), 使细胞内主要供能方式从基于三羧酸循环的氧化磷酸化(高效)向糖酵解(低效)转变<sup>[8]</sup>, 导致能量供应显著减少, 且糖酵解的增加导致其终产物(乳酸)的大量产生, 后者在体内(尤其血液中)堆积, 成为衰老的一个主要标志物。近年来发现乳酸还作为一种新的信号分子, 在细胞-细胞及细胞-微环境间通讯中发挥重要作用<sup>[9]</sup>, 特别是乳酸诱导组蛋白乳酸化这一新的表观修饰方式的发现<sup>[10]</sup>, 可能成为链接衰老、炎症、代谢、表观等的关键一环<sup>[11]</sup>, 不仅参与衰老的驱动机制, 而且可能与衰老相关疾病(如肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病等)的发生、发展和转归密切相关。但从总体上看, 上述血液老化所涉及性状变化比较细微, 并且是一个漫长的渐进式变化过程, 故难以解释为什么“血液老化是衰老的根源”, 而且血液老化作为一个表象, 也不能全面反映衰老过程中造血功能的衰退、不同血细胞功能的改变等内在性质的变化及其机制。因此, 基于衰老的通用定义, 血液衰老可能定义为: 随年龄增长, 造血和血液系统(包括骨髓)形态、结构的退行性变化及功能的进行性下降或丧失, 对环境应激的适应能力减弱, 并导致血液系统疾病的易感性增高。血液衰老包括生理性和病理性血液衰老, 前者指年龄相关的造血和血细胞功能的渐进性衰退过程(如造血干/祖细胞衰老、各类血细胞衰老、及血液的衰老标志物等), 后者则指年龄或衰老相关血液系统疾病的病理性变化过程(如克隆造血、红系疾病如贫血、髓系和淋系肿瘤、巨核细胞/血小板高反应性、衰弱等)。

## 2 生理性血液衰老

血细胞作为血液中的有形组分, 在血液系统中发挥主要功能。与其他类型细胞相同, 血液系统的细胞

(包括造血干细胞、祖细胞、前体细胞和成熟血细胞)也存在细胞衰老(senescence), 且由于其寿命短、更新快, 故细胞衰老(特别是造血干细胞衰老)的现象更为广泛和重要. 血液细胞的衰老除共享细胞衰老的共性机制<sup>[1]</sup>(已有多篇综述发表, 本文中不予赘述)外, 不同血液细胞的衰老及与衰老相关的变化, 也具有其各自的特点和意义.

## 2.1 造血干/祖细胞衰老

干细胞衰竭是衰老的重要标志之一. 造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)或祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPC)具有自我更新能力和多向分化潜能, 负责在整个生命周期内补充所有成熟血细胞, 维持血液系统的自稳. HSC衰老表现为自我更新(self-renewal)和再生(regeneration)能力下降、归巢(homing)功能受损、分化偏倚(differentiation bias)等<sup>[12]</sup>. 但随年龄的增长, HSC自我更新能力下降, 其数量却明显增加<sup>[13]</sup>. 老年HSC/HPC具有较强的髓系分化潜能(即髓系偏倚, myeloid bias), 淋系分化能力则较弱, 表现为淋系祖细胞减少, 以及髓系、巨核系及红系祖细胞的增加<sup>[14]</sup>. 老年HSC/HPC分化的另一个重要特征是血小板偏倚(platelet bias), 即在分子(如基因转录水平)和功能上偏向于血小板产生<sup>[15]</sup>.

HSC衰老机制是当前衰老和血液等领域的研究焦点, 涉及衰老的共同核心机制(包括基因组不稳定性、端粒损耗、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养感知失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭、细胞间通讯改变)<sup>[1]</sup>. 但对HSC衰老分子基础的了解仍十分有限, 特别是HSC衰老究竟是细胞的内在因素还是外在因素引起? 迄今尚无定论. 内源性(intrinsic)HSC衰老的机制包括线粒体功能受损/代谢失调(即线粒体应激, 使ROS增加)、DNA损伤/修复和复制压力、细胞极性丧失、表观遗传漂变(涉及DNA甲基化、组蛋白翻译后修饰、非编码RNA等)、自噬受损(使损伤细胞器如线粒体堆积)、蛋白稳态改变(使未/错误折叠蛋白累积, 诱导内质网应激反应), 端粒损耗等, 导致HSC自我更新能力下降或丧失, 并诱导HSC死亡(如凋亡), 致使干细胞库急速下降<sup>[12]</sup>. 由于内源性HSC衰老机制的多样性和复杂性, 其所涉及的基因/蛋白和信号途径极其广泛, 其中包括广为人知的“长寿基因”SIRTuin家族, 迄今已知该家族有7个成

员(SIRT1~7), 属于NAD<sup>+</sup>依赖性蛋白去乙酰化酶, 主要通过调节线粒体代谢检查点(mitochondrial metabolic checkpoint)应对线粒体应激[包括氧化应激(oxidative stress)和蛋白折叠应激(protein folding stress)]. 例如, SIRT3位于线粒体, 在HSC中高表达(可能受自噬调控)<sup>[16]</sup>, 通过减少线粒体氧化应激, 在维持老年动物HSC静息态(quiescence)和功能中起重要作用, 而对年轻动物HSC的影响不大; SIRT7则通过减少线粒体蛋白折叠应激[即未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPRmt)], 维持HSC静息态和表型. 在衰老过程中, HSC中SIRT3和SIRT7表达下调, 导致HSC衰老<sup>[17]</sup>, 而其过表达则可改善衰老HSC的再生(regeneration)和重建(rejuvenation)能力. 此外, 衰老HSC中SIRT2表达下降, 导致NLRP3炎症小体的异常激活, 增加其对线粒体应激诱导HSC衰老的易感性<sup>[18]</sup>; 在年轻动物HSC中, SIRT1可能上调寿命相关转录因子FOXO3, 控制HSC自稳, 而敲除SIRT1, HSC呈现衰老样表型(如髓系偏倚)<sup>[19]</sup>. 相反, 在老年动物中, SIRT1可能促进HSC衰老, 而敲除SIRT1则能抑制调节蛋白合成和氧化代谢相关基因的表达, 改善其静息态的维持<sup>[20]</sup>.

HSC的自我更新和多能性高度依赖于骨髓微环境或生态(称为HSC niche), 包括内皮细胞(endothelial cells, EC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、血管周细胞(pericytes, 具有MSC的特征)、成骨细胞(osteoblast)和纺锤形成骨样细胞(spindle-shaped osteoblastic cells)、间充质基质细胞、脂肪细胞、神经胶质细胞、巨核细胞、巨噬细胞以及不同阶段的造血细胞等, 在调节HSC应激能力和维持造血稳态中至关重要<sup>[21,22]</sup>. 越来越多的研究表明, 骨髓衰老通过改变造血微环境, 在HSC衰老中起决定性作用, 称外源性(extrinsic)HSC衰老<sup>[13,22]</sup>. 随年龄增长, 上述细胞成分的表型及功能的退行性变和重塑(如血管重塑、MSC分化失衡、交感神经活化、肾上腺素能信号改变、炎症等)是外源性HSC衰老的主要机制<sup>[23]</sup>. 骨髓EC[主要包括动脉内皮细胞(arterial endothelial cells, aECs)和血窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cells, sECs)]是促造血因子的最主要来源, 包括血管生成素(angiogenin)、Notch配体(如Jag1, Jag2, Dll1, Dll4)、选择素E(selectin E)及CXC趋化因子(如CXCL12)和干细胞因子(stem cell factor, SCF), 故血管niche在支持

HSC静息态和功能及应对衰老过程产生的各种应激中发挥关键作用。在衰老过程中, 血管niche发生显著重塑(vascular remodeling), 动脉和小动脉退化(表现为走行方向和长度的改变), aEC中Jag2表达缺失、mTOR信号下调, 失去其对HSC的支持作用; 而血窦niche则仍保持其结构和功能, sEC保留了对HSC的支持功能, 故HSC从动脉向血窦周围迁移, 而化疗(如5-FU)等造成血窦破坏和Jag2下调后, 使衰老骨髓中血窦完整性和Jag2表达难以恢复, 继而失去对HSC的支持作用<sup>[22]</sup>。而且, 衰老EC还表现为功能下降、血管渗漏增加、ROS升高、血管形成潜能受损等<sup>[24]</sup>。MSC受非交感神经支配, 通过分泌CXCL12、c-kitL、IL-17、促血管生成素-1(angiotensin-1, ANG-1)和骨桥素(osteopontin, OPN), 维持HSC/HPC的归巢能力<sup>[21,22]</sup>。骨内膜(endosteal) niche是最受衰老影响的另一成分, 由于成骨细胞数量及其产生的OPN减少, 骨髓内发生一系列衰老相关变化, 除上述血管重塑外, MSC数量增加, 但其中CXCR4表达减少, 而产生的ROS增加, 使其克隆形成能力和对HSC的支持作用明显受损, 从而影响造血重建<sup>[25]</sup>; 同时, MSC分化出现明显的脂肪细胞偏倚, 导致脂肪细胞累积, 促进HSC分化的髓系偏倚<sup>[22]</sup>。年轻骨髓中, 3-肾上腺素能信号促进HSC向淋系分化<sup>[26]</sup>, 在衰老过程中, 3-肾上腺素能信号受抑, 而交感神经活化通过2-肾上腺素能信号, 刺激MSC分泌IL-6, 促进HSC向髓系分化<sup>[22]</sup>。随着年龄增加, 衰老细胞(senescent cells)在骨髓内堆积, 获得衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), SASP包含几十种乃至数百种生物活性因子(包括许多炎症因子), 通过激活炎症细胞, 促进骨髓内炎症反应(如巨噬细胞释放IL-1), 即炎症性衰老(见后述), 从而促进HSC分化的髓系偏倚, 并抑制淋系分化。HSC衰老导致的髓系和巨核细胞-血小板系分化偏倚, 两者作为促炎因子的主要来源, 进一步加剧骨髓微环境的炎症性衰老, 又反过来促进HSC分化向髓系/巨核细胞系倾斜, 形成正反馈环路, 加剧HSC衰老<sup>[27]</sup>。由此可见, HSC衰老是内、外源性机制相互作用的结果, 两者互为因果<sup>[28,29]</sup>, 形成了复杂的调控网络<sup>[30]</sup>。

HSC衰老与众多老年性疾病的发生、发展密切相关。HSC再生能力的受损或丧失, 改变了免疫稳态(如HSC衰老导致的髓系/巨核细胞系偏倚, 而淋系分化能力的削弱, 使免疫适应力下降, 即免疫衰老), 可导致免

疫相关疾病[如自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AI)、慢性炎症性疾病、感染易感性增加等]、肿瘤(如髓系和淋系肿瘤)、心脑血管疾病等<sup>[31]</sup>。值得一提的是, 源于HSC衰老(相关基因突变)的克隆造血, 是血液衰老的重要特征, 其显著增加血液系统肿瘤(如髓系肿瘤)和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)相关心脑血管疾病的风险。

因此, 干预HSC衰老是抗衰老和预防衰老相关疾病的主要途径之一<sup>[13]</sup>。例如, senolytic疗法(如应用Bcl-2抑制剂ABT263)通过清除衰老细胞(Zombie cells), 可恢复衰老HSC的活力<sup>[32,33]</sup>; 同理, senomorphic疗法通过干扰衰老细胞释放的促炎因子(SASP), 阻断HSC衰老与炎症衰老间的恶性循环, 延缓HSC衰老<sup>[34]</sup>; 在衰老动物, 热量限制(calorie restriction)可改善HSC的自我更新和归巢能力及功能。其他可能干预HSC衰老的药物还包括mTOR抑制剂(如Rapamycin)、Cdc42抑制剂、p38 MAPK抑制剂、SIRTuin激活剂(如NAD补充剂)、AMPK激活剂[如二甲双胍(metformin)]等<sup>[13,35]</sup>。

## 2.2 成熟血细胞衰老

成熟血细胞(包括红细胞、白细胞、血小板)进入外周血中循环, 发挥各自的功能, 但其寿命均十分有限, 作为终末分化细胞, 正常的成熟血细胞基本不能分裂、增殖, 而只能从骨髓HSC重新分化得以补充。因此, 衰老过程中, 外周血中成熟血细胞的数量、功能及病理变化主要取决于骨髓的造血功能及其异常, 故血液衰老相关的研究, 绝大多数聚焦于骨髓中HSC及其向不同谱系血细胞的分化, 而对成熟血细胞衰老的研究, 则相对较少。从机制上看, 衰老涉及的九大共同机制<sup>[1]</sup>(见前述), 均适用于HSC衰老, 但仅能部分解释成熟血细胞的衰老, 说明后者具有其独特的变化规律和机制, 且因细胞类型不同而异。

### 2.2.1 红细胞衰老

成熟血细胞中, 红细胞的寿命最长, 正常人红细胞的平均寿命约为120天。红细胞衰老是一个缓慢而复杂的连续变化过程, 涉及一系列物理、化学、生理及细胞代谢和功能等的改变, 主要表现为数量减少(血红蛋白量下降)、功能受损(携氧能力减弱)、渗透脆性增加、变形能力降低、对失血的反应减慢等<sup>[36]</sup>。其主要影响因素包括能量(营养)缺乏、氧化应激、代谢产物

堆积等, 衰老的红细胞通过磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外翻, 导致细胞表面CD47(“don't eat me”信号)下调、阴离子交换蛋白(anion exchanger 1/AE1, 又称带3蛋白, band 3 protein)成簇等, 被巨噬细胞(脾脏)清除<sup>[37]</sup>.

## 2.2.2 白细胞(免疫细胞)衰老

成熟白细胞包括粒细胞、淋巴细胞和单核细胞. 其中, 中性粒细胞能存活3~4天, 但攻击和消化细菌后, 其在12小时内死亡; 嗜酸性粒细胞寿命约3周; 嗜碱性粒细胞能存活3~10天; 淋巴细胞寿命波动较大, B细胞能存活4天~5周, 而T细胞可存活1~2天到数个月; 循环中单核细胞的半衰期为1~3天. 在衰老过程中, 循环血中各种白细胞的数量并无明显变化, 但其功能的增龄性变化与免疫系统的衰老(统称为免疫衰老, immune senescence或immunoaging)密切相关. 在免疫衰老中, 固有(天然)免疫和获得性(适应性)免疫(又称特异性免疫)功能的变化截然不同, 前者以激活为主, 而后者则以抑制为主.

### (1) 固有免疫细胞衰老

在衰老过程中, 固有免疫细胞[包括单核/巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT)]等不断激活(除NK细胞外, 虽然其数量增加, 但成熟障碍, 杀伤能力下降), 导致低水平、持续性(渐进性)慢性炎症, 称为炎症衰老(inflammaging)<sup>[14]</sup>. 其特征是炎症反应的持续激活和炎症消退的减弱或缺失(故又称为非消退性炎症, non-resolving inflammation)<sup>[38]</sup>, 前者主要涉及氧化还原失衡(氧化应激、ROS)、SASP产生、有效自噬减弱(导致炎症小体激活)等机制, 后者主要与巨噬细胞的胞葬(efferocytosis, 由“eat me”信号及其受体介导, 负责及时清除衰老或死亡细胞等功能受损、特异性促消退介质(specialized pro-resolving mediators, SPM; 其作为“stop signals”, 终止炎症反应)产生不足等有关<sup>[39]</sup>. 炎症衰老不仅是衰老的主要驱动机制之一, 而且在众多衰老相关炎症性疾病(包括AI、肿瘤、AS、神经退行性疾病、糖尿病、风湿性关节炎、慢性疼痛等)的病理机制中起核心作用<sup>[40]</sup>. 另外, 炎症衰老还包括代谢性炎症(metaflammation), 即代谢紊乱(衰老的另一大标志)导致的慢性炎症<sup>[41]</sup>.

### (2) 适应性免疫细胞衰老

与上述衰老过程中固有免疫细胞的持续低水平激活相反, 获得性免疫细胞的功能则随年龄增长而逐步衰退或出现异常: 一方面, 机体对病原体或肿瘤细胞等的有效反应(杀伤或清除)能力减弱(即免疫监视功能受损), 成为老年人群中感染率增加、肿瘤易感性升高及疫苗效力降低的主要原因; 另一方面, 自身免疫活性异常增高. 获得性免疫系统主要包括T和B淋巴细胞, 分别负责细胞免疫和体液免疫.

#### (i) B细胞衰老

B细胞衰老的变化涉及从发生到成熟的全过程, 表现为绝对数量下降、亚型转化[如滤泡(follicular, FO)亚型减少、边缘区(marginal zone, MZ)亚型增多]、抗体类别转换(isotype switching)中重组缺陷等, 改变其产生的抗体的数量和质量(如抗原亲和力), 导致针对抗原(病原体)的特异性抗体反应受损, 而自身抗体增高, 使AI发生率显著增加<sup>[42]</sup>. 除传统B细胞(B2细胞, 其在衰老中功能受损)主导体液免疫外, 另一类型B细胞(B1细胞, 包括B1a和B2b两种亚型)则参与固有免疫, 在感染中, 前者发挥即时保护作用, 而后者则提供长期保护<sup>[43]</sup>. B1细胞及其自发产生的一种天然IgM(非免疫性)在老年性疾病(如AS、感染、炎症、AI等)中起重要的保护作用<sup>[44]</sup>. 在老年人中, B1细胞比例下降(由于骨髓产生B1细胞能力减退, 其中B1a细胞的减少还可能与其转化为促炎性4-1BBL表达细胞有关), 且其产生的IgM由于N区核苷酸添加(N-region nucleotide additions), 导致其保护作用减弱<sup>[43]</sup>.

随年龄增长, 脾脏和骨髓中一种衰老相关B细胞(age-associated B cells, ABCs)累积, 是B细胞衰老的另一关键性变化<sup>[45]</sup>. ABCs具有独特的表型、转录谱、生存条件(其依赖于白介素-21(interleukin-21, IL-21)和T-bet, 不同于成熟B细胞生存所需的B lymphocyte stimulator(BLys))、B细胞受体库(B cell receptor (BCR) repertoires)及功能(如产生自身抗体、分泌促炎细胞因子、抗原递呈等)<sup>[42]</sup>. ABCs可能来自B2细胞(FO亚型), 是一种记忆性亚型<sup>[46]</sup>. ABCs具有异质性, 其中一种亚型表达T-bet(占有ABCs的2/3), 而另一种T-bet阴性亚型则表达CXCR5<sup>[43]</sup>. T-bet阳性ABCs主要依赖于固有免疫刺激(如Toll-like receptor(TLR, 包括TLR7和TLR9)的配体), 而T-bet缺失可能是ABCs转化为浆细胞的前提. ABCs主要分泌自身反应性抗体, 其丰度在

AI中明显增加。ABCs也是一种抗原递呈细胞(APCs),且抗原递呈能力增强,能诱导 $T_H17$ 细胞分化(在老年人中明显增加),而 $T_H17$ 细胞激活后,分泌促炎因子IL-17,诱导中性粒细胞迁移和活化,参与炎症衰老。ABCs还能产生其他细胞因子[如干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等],促进炎症衰老。

在老年雌性小鼠的内脏白色脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)中发现一种类似ABCs的衰竭型记忆B细胞亚型,称为脂肪固有衰老相关细胞(adipose-resident age-related B cells, AABs)<sup>[47]</sup>,其丰度在雌性中明显高于雄性(可能与ABCs相关TLR7基因位于X染色体有关)。AABs扩增依赖于NLRP3炎症小体(由TLR7信号激活),其表达促炎性标志物<sup>[48]</sup>,与ABCs具有许多相似之处,提示两者可能共享激活途径,但AABs不表达T-bet,并诱导 $T_H1$ (而不是 $T_H17$ )细胞分化,说明两者间在功能上存在明显差别<sup>[49]</sup>。衰老过程中,ABCs(脾脏/骨髓)和AABs(脂肪组织)的扩增,导致抗体反应受损,并干扰脂肪分解,两者在炎症衰老中均起重要作用<sup>[43]</sup>。

调节性B细胞( $B_{reg}$ )通过刺激初始(naive)T细胞向 $T_{reg}$ 细胞分化,发挥免疫抑制作用<sup>[50]</sup>。衰老过程中 $B_{reg}$ 功能的增强,可能是老年人中 $T_{reg}$ 免疫抑制作用增强的原因之一。虽然 $B_{reg}$ 在调节ABCs促炎反应及炎症衰老中发挥作用,但衰老对 $B_{reg}$ 细胞数量和功能的影响尚待明确<sup>[43]</sup>。总之,B细胞衰老不仅参与衰老驱动机制(如炎症衰老),而且与多种衰老相关疾病(特别是感染性疾病、AI、AS等)密切相关<sup>[51]</sup>。

## (ii) T细胞衰老

随年龄增长,T细胞经历重要的增龄性变化,不仅循环T细胞数量下降,而且出现渐进性却十分严重的功能损害(主要表现为免疫功能下降,但促炎功能增强),T细胞衰老加速机体及多种系统/器官的衰老,驱动或参与几乎所有老年性疾病(如AI、感染、肿瘤等)的发生和发展<sup>[52]</sup>。故T细胞衰老作为免疫衰老和机体衰老的最主要特征,一直是衰老研究的焦点。

最近发表的一篇综述中<sup>[53]</sup>,系统地总结了当前对T细胞衰老的认识,凝练出T细胞衰老的10个标志,包括4个主要标志(反映衰老损伤的原因):胸腺退化(thymic involution)、线粒体功能障碍(mitochondrial dysfunction)、遗传和表观遗传改变(genetic and epigenetic alterations)、蛋白质稳态丧失(loss of pro-

teostasis)。4个次要标志(反映衰老损伤的结果):T细胞受体库减小[reduction of the T cell receptor (TCR) repertoire]、初始细胞和记忆细胞间失衡(naive-memory imbalance)、T细胞衰老(T cell senescence)、效应细胞可塑性缺失(lack of effector plasticity)。两个整合性标志(反映衰老损伤的综合结局):免疫缺陷(immunodeficiency)、炎症衰老(inflammaging)。在此不予赘述,但有两点值得指出,其一是这些机制并不是孤立的,其间存在错综复杂的交互作用;其二是这些机制侧重反映T细胞内在的变化,而众多的外在因素(如免疫器官中的微环境等<sup>[54]</sup>)在T细胞衰老中的作用亦不容忽视。

## 2.2.3 巨核细胞/血小板衰老

血小板是由骨髓中巨核细胞产生的体积最小的无核血细胞,其寿命为7~10天,健康成人每日产生约20000亿个血小板,是人体内生产数量最多的细胞。随年龄增长,巨核细胞和血小板数量增加,且活性(如黏附、聚集)逐步增强。在衰老过程中,血小板的结构和功能均发生变化,前者包括体积增大、颗粒内含物(含大量促凝因子)增加、表面不光滑、质膜易破裂、细长伪足增多等,后者则主要表现为反应性增高及对血小板抑制剂的敏感性降低,称为高反应性(hyperactivity)<sup>[55]</sup>,导致老年人的前血栓状态(prothrombotic state),而许多衰老相关的疾病(如肥胖、糖尿病、高血脂、高血压等)均能促进血小板的过度活化,进一步增加血栓形成风险,是急性心脑血管事件(如中风、急性心肌梗塞)风险随年龄增长而显著升高的主要原因<sup>[56]</sup>。血小板高反应性表现为出血时间明显缩短、聚集能力增强、对血小板激动剂(如ADP、肾上腺素、胶原、花生四烯酸等)的敏感性显著增加。血小板高反应性源自其分子表型的变化,包括膜表面糖蛋白、TLR、清道夫受体、P-选择素(与白细胞表面PSGL-1结合,介导血小板-白细胞间的黏附)等表达上调,以及血小板分泌的促凝因子[如血小板因子4(platelet factor 4, PF4)、纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、纤维蛋白原、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)等]增加<sup>[57]</sup>。随着二代测序和单细胞测序技术的应用,发现炎症微环境驱动巨核细胞基因重编程(涉及炎症、代谢、线粒体功能等),导致血小板能量代谢方式的转变(线粒体数量和耗氧

量增加), 驱使血小板向高反应性表型转化, 从而为衰老相关血小板高反应性的分子机制带来了全新认识<sup>[58]</sup>. 另外, 刚从骨髓释放到血液的新生血小板, 体积较大, 仍有残留RNA和粗面内质网, 故具有蛋白质合成能力, 称为网织血小板(reticulated platelets), 转录组分析显示, 网织血小板呈现高反应性表型, 表现为大量血小板活化和止血相关基因[例如, 凝血酶受体(如protease-activated receptor 4, PAR4)、血栓素A2受体、整合素、黏附分子等]表达上调<sup>[59]</sup>.

血小板高反应性的产生与炎症衰老及氧化应激密切相关. 随年龄增长, 由于骨髓中多种炎症因子水平的升高(明显高于外周血), 形成炎症微环境, 通过影响HSC-巨核细胞-血小板轴, 在血小板高反应性表型重塑中起关键作用<sup>[58]</sup>. HSC和巨核细胞更易发生衰老, HSC衰老导致其分化的血小板偏倚, 增加定向巨核祖细胞(megakaryocyte progenitors, MkPs)数量, 促进巨核细胞多倍体化和血小板生成, 导致外周血中血小板数量明显升高<sup>[15]</sup>. 衰老的血小板通过与免疫细胞(如单核/巨噬细胞)的交互对话, 促进后者产生炎症因子, 进一步恶化炎症微环境. 氧化应激反应增强是衰老的另一主要特征, 其可通过多种机制促进血小板活化<sup>[60,61]</sup>. ROS既可作为第二信使, 又通过蛋白质氧化(促进血小板聚集)或增加表面膜蛋白羰基化(carbonylation), 诱导血小板活化; 氧化应激增加膜蛋白二硫化物异构酶活性, 激活血小板跨膜糖蛋白整合素(如integrin  $\alpha$ -IIb/ $\beta$ 3), 增加血栓易感性; 一氧化氮(nitric oxide, NO)激活鸟苷酸环化酶(guanylyl-cyclase, GC), 产生cGMP, 抑制血小板聚集, 并介导血管舒张, 而GC活性随年龄增长而显著降低, 阻碍血小板中NO/GC/cGMP通路, 从而削弱对血小板聚集的抑制作用.

## 2.3 血液的衰老生物标志物

生物标志物分为诊断性生物标志物(diagnostic biomarker; 用于诊断、证实或排除疾病)、预测性生物标志物(predictive biomarker; 用于观测疗效反应或治疗失败)、预后性生物标志物(prognostic biomarker; 用于预测疾病进展和死亡)三大类. 衰老生物标志物是指能可靠反映生物学年龄(biological age)的指标, 在意义上属于预后性生物标志物, 其需具备以下条件: 能监测衰老过程和预测衰老的速度, 而不是仅能预测疾病; 能无(微)创检测, 以保证持续(动态)监测; 具有高度可重

复性<sup>[62]</sup>. 通过衰老生物标志物, 能动态跟踪衰老的轨迹, 其变化加速预示非健康衰老(unhealthy aging)和疾病, 而变化减慢则与健康衰老(healthy aging)和长寿有关. 由于衰老过程和机制的复杂性(如涉及九大衰老的hallmarks<sup>[1]</sup>), 可用于预测衰老相关功能变化的生物学标志物种类繁多, 且分类方法不一. 目前能检索到的衰老生物标志物有2万多种, 但迄今尚无任何一种生物标志物的单独检测被广泛接受用于预测老年人群的健康和生存<sup>[63]</sup>. 可见, 单独检测一种生物标志物, 似乎不可能达到预测衰老及其相关疾病的目的, 提示多种标志物的组合, 可能提高预测能力. 随着高通量组学(omics)技术和人工智能(artificial intelligence, AI)的发展和应用, 通过建立生物标志物指纹(biomarker signature; 主要基于血液检测), 有望在精准预测衰老及其相关疾病方面取得突破.

血液循环于全身所有器官、组织、乃至细胞, 是生物标志物的最佳载体, 故成为液体活检(liquid biopsy)的最主要途径. 因此, 众多衰老生物标志物均基于血液检测<sup>[63]</sup>. 例如, 20种临床最常用的衰老生物标志物中, 绝大多数基于血液检测(表1)<sup>[64]</sup>. 目前用于评价机体/器官衰老的血液生物标志物主要包括以下三种类型(表2)<sup>[65]</sup>.

细胞标志物(cellular biomarkers): 包括临床常规的全血细胞计数及各种血细胞的数量和百分比, 以及各种白细胞(免疫细胞)的比例和功能等.

代谢标志物(metabolic biomarkers): 包括临床血常规检查中多个反映器官功能(或损伤)的代谢相关标志物. 其他衰老特异性生物标志物包括SASP、衰老相关 $\beta$ -半乳糖苷酶(senescence-associated  $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -gal)、肌蛋白代谢[如3-甲基组氨酸(3-methylhistidine, 3MH)、III型前胶原N末端肽(procollagen type III N-terminal peptide, P3NP)、骨骼肌特异性肌钙蛋白T(skeletal muscle-specific troponin, sTnT)]、心脏功能[如氨基端前B型钠尿肽(简称脑钠肽, N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白(troponin)]、运动不足标志物(如补体蛋白C1q、白蛋白、瘦素、尿酸)等.

分子标志物(molecular biomarkers): 包括DNA合成减少/缺失、DNA损伤、端粒长度缩短、端粒功能障碍诱导的病灶(telomere dysfunction induced foci, TIF)、细胞周期阻滞、ROS产生、蛋白酶体活性降低

表 1 20种常用衰老生物标志物

Table 1 Top 20 biomarkers for aging and age-related diseases

| 标志物名称                    | 英文名及缩写                                                                 | 疾病风险                                   | 检测       |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| 疾病风险预测和预防                |                                                                        |                                        |          |
| 低密度脂蛋白颗粒数量               | Low-density lipoprotein particle number (LDL-P)                        | 心血管疾病                                  | 影像学检测    |
| 甘油三酯与高密度脂蛋白比例 (血浆动脉硬化指数) | Ratio of triglyceride to HDL cholesterol (atherogenic index of plasma) | 冠心病、脑卒中、胰岛素耐受、全因死亡                     | 血液检测     |
| 脂蛋白(a)                   | Lipoprotein (a) [Lp(a)]                                                | AS性疾病(冠心病、脑卒中)                         | 血液(基因)检测 |
| 空腹血糖*                    | Fasting glucose                                                        | 糖尿病、冠心病、脑卒中、全因死亡                       | 血液检测     |
| C反应蛋白*                   | C-reactive protein (CRP)                                               | 急/慢性炎症、心血管疾病、肿瘤等                       | 血液检测     |
| 冠脉钙化评分                   | Coronary artery calcium (CAC) score                                    | 心血管疾病                                  | 影像学检测    |
| 胰岛素样生长因子                 | Insulin-like growth factor (IGF)                                       | 肿瘤(高水平)、心血管疾病(低水平)                     | 血液检测     |
| BRCA1和BRCA2基因突变          | BRCA1 and BRCA2 mutations                                              | 乳腺癌和卵巢癌等                               | 血液(基因)检测 |
| MSH2和PMS1基因突变            | MSH2 and PMS1 mutations                                                | 结直肠癌和胃癌                                | 血液(基因)检测 |
| APOE基因突变                 | APOE mutations                                                         | 神经退行性疾病(如Alzheimer's病)和AS              | 血液(基因)检测 |
| 衰老相关血常规指标                |                                                                        |                                        |          |
| 谷丙转氨酶                    | Alanine aminotransferase (ALT)                                         | 脂肪肝、肝毒性(损伤)、死亡                         | 血液检测     |
| 雄(睾酮)、雌激素                | Testosterone and estradiol                                             | 心血管疾病、全因死亡(睾酮水平低); 骨质疏松、损伤愈合不良(雌激素水平低) | 血液检测     |
| 血清白蛋白*                   | Serum albumin                                                          | 肝损伤、全因死亡                               | 血液检测     |
| 血清肌酐*                    | Serum creatinine                                                       | 肾功能损伤、出血                               | 血液检测     |
| 淋巴细胞百分比*                 | Lymphocyte percent                                                     | 感染性疾病、全因死亡                             | 血液检测     |
| 平均红细胞体积*                 | Mean red cell volume (MCV)                                             | 肝癌、全因死亡                                | 血液检测     |
| 红细胞分布宽度*                 | Red cell distribution width (RDW)                                      | 心血管疾病、全因死亡                             | 血液检测     |
| 碱性磷酸酶*                   | Alkaline phosphatase (ALP)                                             | 全因死亡                                   | 血液检测     |
| 白细胞计数*                   | White blood cell count                                                 | 感染、死亡                                  | 血液检测     |
| 维生素D                     | Vitamin D                                                              | 心血管疾病、全因死亡(低水平)                        | 血液检测     |

\*Morgan Levine's表型年龄算法中用于预测生物学年龄

等. 近年来, 表观遗传学异常[包括DNA甲基化、组蛋白翻译后修饰、染色体结构变异如衰老相关异染色体病灶(senescence-associated heterochromatin foci, SAHF)]成为备受关注的一大类衰老生物标志物, 基于随年龄增长出现的DNA甲基化变化, 提出了“表观时钟”(epigenetic clock)的概念, 已用于检测生物学年龄. 但这些分子标志物目前仍大多处于研究阶段.

近年来, 蛋白组学技术的迅速发展, 为发现血液中新的衰老生物标志物提供了强有力的手段<sup>[66]</sup>, 可能加速实现通过血液的“液体活检”(liquid biopsy), 动态监控衰老进程(生理学衰老)及预测和预防老年性疾病(病理性衰老)的目的.

3 病理性血液衰老

机体、器官及组织/细胞的生理性衰老是不可抗拒的自然规律, 一旦衰老相关的增龄性变化超出了能够适应(耐受)的范围, 就发展为各种老年性疾病(即病理性衰老). 血液衰老也同样遵循这一规律, 其除了驱动或参与机体及几乎所有器官的衰老外, 还能进一步演变为各种衰老相关的血液系统疾病, 从而进入病理性血液衰老的范畴. 换言之, 上述生理性血液衰老(特别是HSC/HPS衰老)的机制参与、甚至导致多种血液疾病(包括红系、髓系、淋系疾病)的发生和发展, 即病理性血液衰老. 由于造血系统和血液中细胞种类较

表 2 基于血液检测的主要衰老生物标志物\*  
Table 2 Common blood-based biomarkers for aging and age-related diseases\*

| 分类           | 名称               | 英文名称及缩写                                                                                             |
|--------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 细胞标志物(免疫功能)  | CD4/CD8比例逆转      | Inverted CD4/CD8 ratio (IRP)                                                                        |
|              | 淋巴细胞/粒细胞比例       | Lymphocyte/granulocyte ratio                                                                        |
|              | 中性粒细胞            | Neutrophils                                                                                         |
|              | B细胞              | B cells                                                                                             |
|              | NK细胞             | NK cells                                                                                            |
|              | T细胞表型            | T cell phenotypes                                                                                   |
|              | 树突状细胞            | Dendritic cells                                                                                     |
|              | 巨细胞病毒血清感染状态      | CMV serostatus                                                                                      |
|              | C反应蛋白            | C-reactive protein (CRP)                                                                            |
|              | 白细胞端粒长度          | Telomere length in leukocytes                                                                       |
| 代谢标志物(内分泌功能) | 脂联素              | Adiponectin                                                                                         |
|              | 生长激素释放肽          | Ghrelin                                                                                             |
|              | 瘦素               | Leptin                                                                                              |
|              | 硫酸脱氢表雄酮          | DHEAS                                                                                               |
|              | 硫酸脱氢表雄酮/皮质醇比例    | DHEAS/cortisol ratio                                                                                |
|              | 生长激素, 胰岛素样生长因子-1 | Growth hormone, IGF-1                                                                               |
|              | 雌激素              | Estrogens                                                                                           |
|              | 睾酮               | Testosterone.                                                                                       |
|              | 生长抑素             | Somatostatin                                                                                        |
|              | 褪黑素              | Melatonin                                                                                           |
|              | 甲状腺激素            | Thyroid hormones                                                                                    |
| 分子标志物        | DNA甲基化           | CpGs dinucleotide methylation                                                                       |
|              | 转录调节             | microRNAs (e.g., miR-34a, miR-1, miR-133a, miR-499, miR-208a, miR-137, miR-181c, miR-9, miR-29a/b)  |
|              | 炎症衰老             | SASP (e.g., IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , hs-CRP, lipoxins)             |
|              | 细胞衰老             | Biomarkers of cell senescence (e.g., $\beta$ -galactosidase, p16 <sup>INK4a</sup> )                 |
|              | 蛋白质组             | Serum protein changes (e.g., HbA1C, AGEs, NT-proBNP, DHEAS, $\gamma$ -H2A.X, protein carbamylation) |
|              | 脂蛋白              | Lipoprotein profile (e.g., sd-LDL, HDL)                                                             |
|              | 基因组不稳定性          | Biomarkers of genome instability (e.g., cfDNA, mtDNAcn, telomere length, aging clock)               |
|              | 氧化应激             | Biomarkers of oxidative stress                                                                      |
|              | 肠道微生物衰老生物钟       | Gut microbiome transcriptome                                                                        |

\*参考“Biomarkers of Longevity: Analytical Report” (Aging Analytics Agency; [www.aginganalytics.com](http://www.aginganalytics.com)). DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; HbA1C, glycated hemoglobin; AGEs, advanced glycation end products; sd-LDL, small dense low-density lipoprotein; cfDNA, cell-free DNA; mtDNAcn, mitochondrial DNA copy number

多, 且功能迥异, 虽然它们的起源相同(均来自HSC), 但它们的发生机制和调控网络各异, 且十分精细、复杂, 任何一个环节出现异常, 皆可能导致疾病. 衰老相关的血液系统疾病种类繁多, 这里以与衰老密切相关的几种常见老年血液系统疾病(特别是恶性肿瘤)为例, 概述如下.

### 3.1 意义未明的克隆性造血

克隆造血是指造血细胞的克隆性生长, 其特征是携带嵌合性合胞子后基因组突变(*mosaic postzygotic genomic alterations*), 包括单核苷酸变异(*single-nucleotide variant*, SNV)或插入/缺失(*indel*)和嵌合性染色体畸变, 故为HSC提供了健康(*fitness*)和扩增(*expansion*)的优势<sup>[67]</sup>. 炎性衰老为克隆扩增提供了必要的微环境, 而克隆造血又反过来促进炎症, 故克隆造血被认为是一种炎症性疾病<sup>[68]</sup>. 为了区别于血液系统肿瘤的克隆性增殖及其他意义明确的克隆性造血, 将携带肿瘤相关基因突变的非恶性克隆造血定义为意义未明的克隆性造血(*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, CHIP)<sup>[69]</sup>. CHIP代表一种衰老相关的疾病前状态, 其发生率随年龄增长显著增高(40岁以下人群中<1%, 70岁以上为10%~15%, 而80岁以上高龄人群可达到1/3), 故又称为年龄相关克隆造血(*age-related clonal hematopoiesis*, ARCH)<sup>[70]</sup>. 一般认为, CHIP发生机制包括: 衰老过程中DNA损伤的累积和炎症产生的选择压力, 通过表观遗传漂变(*epigenetic drift*), 导致HSC中克隆增殖相关突变的产生和扩增<sup>[71]</sup>. CHIP的特征是在(骨髓或血液)血细胞中存在血液肿瘤相关突变, 且克隆达到一定的阈值, 但又达不到血液肿瘤的诊断标准. 事实上, 如果测序深度足够, 大多数50岁以上成人中均能检出肿瘤相关突变, 但只有克隆达到一定的大小, 才具有潜在的临床意义.

CHIP涉及的最常见突变基因包括<sup>[67,70]</sup>: (i) DNMT3A(~15%): 一种DNA甲基化转移酶, 介导DNA甲基化, HSC中DNMT3A缺失导致其再生潜能异常增高, 可能由于调控HSC自我更新基因表达的局部DNA甲基化渐进性下降, 赋予携带DNMT3A突变[为失活性突变(*loss of function*, LOF)]的HSC克隆造血优势; (ii) TET2(~10%): 另一种表观修饰酶, 与DNMT3A功能相反, TET2通过催化5mC向5hmC转化, 擦除DNA甲基化, TET2缺失的HSC不仅自我更新能力增强, 并优

先向髓系分化; (iii) ASXL1(~3%): 一种组蛋白修饰酶, 催化H2AK119的去单泛素化, 通过改变染色质构象调节基因转录. 可见, CHIP中最常见的三种基因突变均涉及表观遗传调节, 而且主要与HSC髓系分化偏倚及髓系肿瘤发生有关; (iv) PPM1D(~2%)和TP53(~1%): 均属于DNA损伤/修复基因(其他还包括ATM, ~1%), 是CHIP中第二大类常见的基因突变, 其中, TP53(编码p53)是所有肿瘤类型中突变最常见的抑癌基因(缺失或LOF突变), PPM1D通过介导p53去磷酸化, 促进其功能, 而p53又能上调PPM1D的表达, 形成正反馈环路, 但携带TP53/PPM1D突变的HSC的髓系分化偏倚并不明显, 却与化疗耐药克隆的扩增有关, 提示这些DNA损伤/修复相关基因的突变, 可能反映了肿瘤的共同功能特性(如放/化疗耐药、应激抵抗等); (v) SF3B1(~2%)和SRSF2(~1%): 均为RNA剪接因子(其他还包括U2AF1, <1%), 其中SF3B1是恶性肿瘤中最频发的突变基因之一, 可能反映肿瘤的另一种共同功能特性, 而SRSF2和U2AF1突变却主要与髓系肿瘤相关; (vi) JAK2(~1%)和MPL(~1%): JAK2突变(如V617F)为激活性突变(*gain of function*, GOF), 而MPL是血小板生成素(*thrombopoietin*, TPO)受体, 两者结合后激活下游JAK/STAT途径.

CHIP本身并非一种疾病, 而是一种疾病前状态(*precursor of disease*), 故介于生理性和病理性血液衰老之间. 上述CHIP相关基因突变作为恶性转化的“第一次打击”, 显著提高血液肿瘤(特别是髓系肿瘤)的风险[如急性髓系白血病(*acute myeloid leukemia*, AML)风险增加约10倍], 而上述突变也是髓系肿瘤中最常见的基因突变, 提示CHIP不仅代表病理性血液衰老的早期事件, 而且CHIP(尤其是其相关的基因突变, 见上述)直接参与或驱动病理性血液衰老及相关血液肿瘤的发生和进展<sup>[67,70]</sup>. 与CHIP高度相关的另一大类疾病是心脑血管疾病, 尤其与AS相关疾病(如冠心病和脑卒中)的高风险密切相关, 巨噬细胞中上述CHIP相关的基因突变(包括DNMT3A、TET2、JAK2等), 显著增强炎症反应, 是炎性衰老的主要原因之一, 从而在AS中发挥重要作用<sup>[72]</sup>. 单核/巨噬细胞属于髓系, 故HSC衰老导致的髓系分化偏倚, 也为CHIP与心脑血管疾病之间的关系提供了解释. 此外, CHIP还与多种其他疾病(特别是感染性或慢性炎症性疾病, 如慢性阻塞性肺病/COPD、HIV感染、肥胖、糖尿病、系统性硬化等)相

关<sup>[67,70]</sup>.

尽管CHIP与多种疾病的风险关系密切,但一般认为CHIP作为一种疾病前状态(或亚疾病),并不需要进行针对性干预(这一点目前仍存较大争议)<sup>[73]</sup>.值得一提的是,CHIP作为衰老的标志之一,不仅与炎症、心血管疾病(如AS)、肿瘤(特别是血液肿瘤)密切相关,而且与生存存在显著相关性,故加强随访应作为最低限度的干预措施.

### 3.2 红系疾病

老年贫血是红系衰老的最主要表型,也是老年人(>65岁)常见的疾病,总体发生率为10%~24%(>80岁高龄人群可达40%~47%)<sup>[74]</sup>.虽然血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平随年龄增长而下降,但老年贫血的诊断尚无特定的标准.但即使是轻度贫血,也能显著影响老年人的健康状况、认知能力及生活质量,是老年人死亡的独立危险因素<sup>[75]</sup>,故临床实践中需考虑老年患者Hb实际水平与预后/生存的关系.引起老年贫血的原因比较复杂[如老年人多发的骨髓衰竭综合征、骨髓异常增生综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、慢性肾病、消化道疾病或肿瘤等,均可导致贫血,但在大多数情况下,老年贫血是多种病因交集的结果]<sup>[76]</sup>.贫血除了作为其他老年性疾病的常见并发症(即继发性贫血,是老年患者最常见的共病之一)外,根据病理生理机制,可将老年贫血(原发性)分为以下四类(但大多数患者常涉及一种以上病因)<sup>[74]</sup>: (i) 营养缺乏性贫血(nutritional deficiency anemia): 最常见为缺铁性贫血,其次为叶酸或维生素B12缺乏导致的巨幼细胞性贫血,值得注意的是,营养性贫血可见于所有年龄段,其在发病机制上并无本质差别,但发生在老年人的营养缺乏性贫血,由于衰老导致的造血系统及其微环境等的变化(特别是骨髓和HSC衰老),其更加顽固,难以纠正,故疗效和预后均显著差于其他年龄段患者; (ii) 慢性炎症性贫血(chronic inflammation-related anemia): 其特征是伴有高炎症状态,与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生减少(或红系祖细胞对EPO反应性降低)、铁限制性红细胞生成减少[如网状内皮系统对铁的吸收和滞留增加,或因铁调素(hepcidin)增高,减少肠道铁吸收并阻断巨噬细胞的铁释放,而后者是通过吞噬/消化衰老红细胞形成铁再循环的重要环节]、红细胞衰亡(eryptosis, 由衰老红细胞表面质膜变化诱导

的一种吞噬作用)增加而加速巨噬细胞吞噬并清除红细胞等有关; (iii) 克隆造血相关性贫血(CHIP-associated anemia): CHIP促进炎症衰老(如IL-6升高),通过抑制EPO产生或激活铁调素,引起贫血,故也可视为炎症性贫血的一种,当出现血细胞减少(如轻度贫血)、但又不符合MDS及其他骨髓异常增生或肿瘤的诊断标准时,CHIP即诊断为意义未明的克隆性血细胞减少症(clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS); (iv) 不能解释的贫血(unexplained anemia, UAs): 根据新的分类标准,血细胞减少但缺乏分子(基因)异常,又不符合MDS诊断标准,且无明确的导致血细胞减少的疾病,定义为意义未明的特发性血细胞减少症(idiopathic cytopenia of unknown significance, ICUS),若表现为贫血,则诊断为伴孤立贫血的ICUS(ICUS-A).

由此可见,老年贫血的诊断十分复杂,加上病因的多样(重)性,给治疗造成了很大的挑战<sup>[76]</sup>.针对每一位老年贫血患者,应首先明确造成贫血的原因,并综合考虑其衰弱状况(见后述)及治疗可能带来的副作用和对生活质量的影响等,才能制定出安全而有效的治疗方案.值得关注的是,针对上述贫血机制的新药[如缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)脯氨酰羟化酶抑制剂、激活素(activin) II型受体激动剂、铁调素抑制剂等]的研发,可能使老年贫血患者更大获益<sup>[74]</sup>.

### 3.3 髓系疾病

髓系细胞在介导炎症衰老中起核心作用,而炎症衰老又反过来影响髓系细胞的生成并驱动髓系肿瘤的病理进程<sup>[77]</sup>.这也可能是髓系肿瘤[包括慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、急性髓系白血病(AML)、MDS、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)等]高发于老年人群(特别是CHIP携带者)的原因.在骨髓中,恶性转化的髓系细胞与基质及免疫细胞相互作用,共同构建炎症微环境,通过抑制正常造血,并促进恶性克隆的选择性扩增,导致髓系肿瘤的发生和发展<sup>[78]</sup>.值得一提的是,上述髓系疾病(包括下述淋系疾病,特别是肿瘤)并非仅发生于老年人,也见于其他年龄段人群,且其主要发病机制(如所涉及的染色体畸变、细胞遗传学异常、基因突变、表观异常等)并无本质区别,但在老年患者中,不仅这些遗传(或表观遗传)异常的发生频率显著增高,而且由

于前述生理性血液衰老相关机制(特别是HSC衰老及骨髓微环境的增龄性变化)的介入,故老年性血液疾病(包括髓系和淋系肿瘤)具有明显的特点,其病因和发病机制更复杂、治疗更困难,同时由于衰弱等因素,其预后和生存常极差。

首先,恶性髓系细胞中固有免疫信号途径(如TLR信号)异常活化,导致下游效应基因高表达,促进髓系肿瘤细胞分泌多种促炎性细胞因子<sup>[77]</sup>。而解除对促炎因子产生的内在限制(如miR-146a),增强炎症信号,能导致HSC衰老,驱动髓系肿瘤(如AML)的发生<sup>[79]</sup>。恶性髓系细胞中另一个关键的固有免疫信号是NLR(nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat),其由PAMP(pathogen-associated molecular patterns)或DAMP(damage-associated molecular patterns)激活,能诱导NLRP3炎症小体及细胞焦亡(pyroptosis)<sup>[77]</sup>。这些促炎信号的激活进一步恶化骨髓炎症微环境,增加白血病干细胞(leukemic stem cells, LSC, 又称leukemia-initiating cells, LIC)的生存优势,从而驱动髓系肿瘤(如MDS和AML)的进展,从而形成正反馈环路。因此,靶向炎症可能成为干预髓系肿瘤的潜在策略<sup>[78]</sup>。

其次,衰老相关的内、外源性因素双重影响髓系肿瘤的发生、发展,前者包括肿瘤细胞中的基因突变、细胞遗传或表观遗传异常等(已成为当前治疗的主要靶点),后者则指影响肿瘤细胞的外部信号(如炎症细胞因子),它们可来自肿瘤细胞本身、正常造血细胞或骨髓微环境中其他细胞,且又能反过来影响所有这些细胞<sup>[77]</sup>。靶向这些外源性因素(潜在的新靶点)可能在多个层面(如细胞因子及其受体、下游信号通路等)上实现,但这种干预策略虽能缓解血细胞减少(如MDS)或阻断肿瘤细胞(如AML)中的增殖信号,却可能无法清除(杀死)肿瘤细胞,且其疗效还可能取决于所选择的靶细胞类型或分子靶点。值得注意的是,髓系肿瘤中常存在多个炎症通路的同时激活,从而产生多种信号,且对骨髓中不同类型细胞产生不同的影响。例如,一种细胞因子信号的激活可驱动恶性克隆的扩增,另一种细胞因子则可能通过抑制HSC或LSC,导致骨髓功能紊乱,而其他因子可能仅是“旁观者”。而且,这些炎症信号通路的活性和功能可能随疾病的进展而发生动态变化。此外,炎症反应虽主要驱动克隆扩增,但也可能作为免疫反应的一部分,抑制克隆扩增<sup>[79]</sup>。

再次,炎症衰老产生的多种细胞因子对肿瘤细胞和正常细胞的作用不同,通常能抑制正常造血,却加速恶性克隆的出现和扩增,同时能在不同程度上影响骨髓微环境。炎症细胞因子对髓系肿瘤的影响十分复杂,不同细胞因子的作用存在明显差异,即使是同一种细胞因子,也可能通过激活不同信号通路对不同细胞发挥不同(或相同)的作用。当前,靶向多种炎症信号(包括TLR7分子轴、NLRP3炎症小体、焦亡、cGAS-STING、CD47,及多种细胞因子如TGF- $\beta$ 、TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6等)的抗炎策略正在积极研发中<sup>[77]</sup>,但由于炎症反应在髓系肿瘤病理过程中的作用具有显著异质性,且是动态变化的,故髓系肿瘤治疗中如何靶向炎症及能否真正获益,仍存疑。

### 3.4 淋系疾病

随年龄增长,多数淋系疾病(特别是恶性肿瘤)的发病率也明显增高,其主要原因包括:免疫衰老导致对肿瘤的免疫监视能力减弱;免疫衰老导致免疫保护功能受损,特别是病毒易感性增加,而抵抗/清除病毒的能力下降;HSC衰老导致的克隆限制(clonal restriction);淋系细胞中遗传和表观遗传变异及DNA损伤的累积,从而驱动多步骤的淋巴瘤发生<sup>[80]</sup>。与髓系相似,淋系也同样存在CHIP和嵌合性染色体变异,但常见的突变基因有所不同,主要涉及DNA损伤反应、抑癌基因、表观调节、原癌基因、BCR信号等,与淋系肿瘤的风险显著相关<sup>[81]</sup>。

#### 3.4.1 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)

最常见的淋系肿瘤,代表一组高度异质性的成熟淋巴细胞克隆性肿瘤,多见于65岁以上老年人群,故与衰老有关。其中,免疫衰老导致的慢性病毒(如CMV, EBV, HHV8, HTLV1, HCV等)感染,是老年淋巴瘤的主要原因之一。

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)在组织病理特征上的年龄差别不大,但其基因/分子异常存在明显差异。老年人群中以ABC亚型较为常见,常伴更多的基因组异常(主要涉及免疫、代谢异常、端粒功能障碍等)及抗凋亡基因BCL-2高表达,预后较差<sup>[82]</sup>。另外,老年EBV阳性DLBCL[EBV-DLBCL-E, 现定义为非特指EBV-DLBCL(EBV-

DLBCL, NOS)], 主要与EBV感染有关。

滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)发病率随年龄增长而增高, 且年龄(如>60岁)是FL的主要危险因素之一, 与死亡风险显著相关。衰老可能影响FL的生物学, 如增加靶向突变负荷(targeted mutation burden), 但主要为静默突变或低/中危突变, 而高危突变并不随年龄增加<sup>[83]</sup>。大多数老年患者都能从标准治疗中获益, 但一部分老年患者出现无复发(non-relapse)早期死亡。

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是西方国家老年人群最常见的血液系统肿瘤, 初诊中位年龄>70岁<sup>[84]</sup>。虽然CLL起源于已分化的成熟淋巴细胞, 但CLL患者的HSC能产生单克隆或寡克隆成熟B细胞(即克隆性CLL样B细胞), 导致单克隆B细胞淋巴细胞增多症(monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), 是CLL的前期, 说明CLL患者在HSC阶段已获得克隆性B细胞, 可能与HSC衰老有关<sup>[85]</sup>。大多数老年CLL患者最终死于疾病本身, 说明CLL虽是一种惰性肿瘤, 但却能显著影响老年人的生存。由于CLL初诊年龄高, 故精确的危险评估(特别是衰弱, 见后述)是制定治疗方案的关键<sup>[84]</sup>。

### 3.4.2 经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin lymphoma, cHL)

多见于年轻人, 且在老年人群中并未明显增加。尽管cHL与免疫逃逸有关, 但可能与淋系细胞衰老的关系不大。cHL的起源也与EBV的促癌作用有关, EBV相关的cHL在老年人群中更为常见, 且多为进展期(如B症状、体能状况差), 说明老年与年轻cHL间存在明显差异(病理亚型也有所不同, 前者以混合细胞亚型为主), 而免疫衰老可能参与老年EBV相关cHL的发生和发展<sup>[80]</sup>。

### 3.4.3 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)

MM主要见于老年人群, 初诊中位年龄为70岁, 其中34%~40%患者年龄>75岁<sup>[86]</sup>。MM是一种终末分化浆细胞的克隆性疾病。一方面, 从无症状的意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)和冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)向有症状MM发展, 以及初诊(newly-diagnosed)MM(NDMM)向复发/难治(relapsed/refractory)MM(RRMM)和浆细胞白血病

(plasma cell leukemia, PCL)进展中, 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和继发性细胞遗传学异常(如1q扩增和17p缺失)均明显增加(提示染色体不稳定性增高), 且与预后不良显著相关(特别是细胞遗传学异常), 故代表了驱动MM发生和进展的内在因素<sup>[87]</sup>。另一方面, MM病变主要位于骨髓内, 说明其对骨髓微环境的高度依赖性<sup>[88]</sup>。但随着疾病进展, MM细胞对骨髓微环境的依赖性逐渐下降, 而遗传/细胞遗传变异频率增高, 两者的趋势正好相反, 此消彼长<sup>[87]</sup>, 提示MM细胞中内在因素的变化达到一定程度(阈值)后, 其对骨髓微环境(外在因素)的依赖性减少甚至丧失。迄今, 虽然对MM与骨髓微环境间的相互作用已有一定的认识, 但衰老导致的骨髓微环境改变(特别是炎症衰老和HSC衰老)是否影响MM的发生、进展和预后, 尚不清楚。MM发生过程较为漫长, 且隐匿性大, 我国大部分MM患者因出现明显症状才就诊, 常在初诊时即为进展期或晚期<sup>[89]</sup>, 故高危MM(如携带高危细胞遗传学异常)的比例明显高于西方国家<sup>[90]</sup>, 预后更差(尤其是早期死亡率高)<sup>[91,92]</sup>。

在当前的新药时代, 相对年轻的NDMM患者的疗效和生存已得到显著的改善, 但老年患者(>75岁)却未明显获益, 死亡(尤其是早期死亡)风险高<sup>[86]</sup>。除上述疾病本身因素可能导致疗效反应差以外, MM的多系统和多脏器受累特征, 特别是其与衰老、衰弱(约占1/3)等因素的相互影响, 导致许多老年患者无法耐受标准治疗, 是治疗中断的最主要原因。因此, 全面、客观地评估老年MM患者的衰弱状态, 以区分衰弱(frail)和健康良好(fit)患者<sup>[93]</sup>, 是量身定制个体化治疗方案的必要前提(见后述)。

### 3.4.4 急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)

多见于儿童(80%), 成人较为少见, 而老年人群(>60岁)的发病率仅占成人ALL的16%~31%。ALL是一种淋巴祖细胞恶性转化和增殖性疾病, 与儿童ALL患者预后良好相反, 成人(特别是老年人)ALL大多十分凶险, 与两者在生物学(如免疫表型、细胞遗传学)上存在的显著差异有关。老年ALL以前B细胞(pre-B-cell)和普通型ALL为主(T细胞型ALL较少), 且常伴有内源性不良因素(如Ph/BCR-ABL阳性、亚二倍体(hypodiploidy)、复杂核型)、共病、治疗耐受性差(一般不适

合异基因造血干细胞移植, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-SCT)等特点<sup>[94]</sup>, 故老年 ALL 的治疗仍是一个临床难题。

### 3.5 巨核细胞/血小板疾病

受炎症衰老和HSC衰老等因素的影响, 老年人中巨核细胞及其产生的血小板数量增加(与血小板偏倚及巨核祖细胞扩增能力增强有关)<sup>[95]</sup>, 并表现为功能上的高反应性, 不仅显著增加血栓和急性心脑血管事件发生的风险(见前述)<sup>[56]</sup>, 而且与肿瘤转移及肿瘤相关静脉血栓密切相关<sup>[96]</sup>。另外, 随年龄增长, 巨核细胞刺激成骨细胞增殖和功能的能力下降, 而激活破骨细胞的能力增强, 是老年人骨质丢失(甚至骨质疏松)的主要原因之一<sup>[97]</sup>。因此, 衰老导致巨核细胞和血小板功能的变化, 不仅促进衰老进程, 而且参与多种老年性疾病(包括血液系统肿瘤)的发生和发展。但是, 巨核细胞和血小板自身的疾病(如细胞增多症、细胞减少症、白血病等)则较为少见或罕见, 且多继发于其他疾病或与遗传有关, 而与衰老的关系不大(或不明确)。

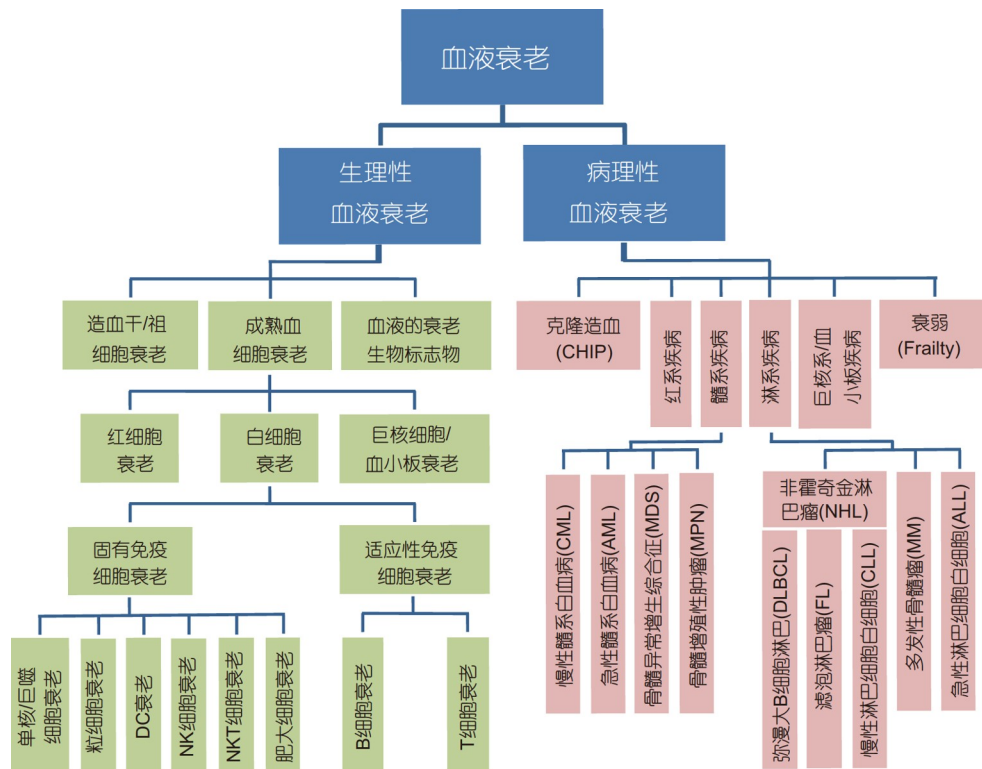
### 3.6 衰弱

衰弱作为一种常见的老年综合征, 是老年患者的最重要特征及关键性预后因素, 疾病本身与衰老、共病等衰弱因素相互交集, 成为临床诊疗的棘手问题。衰老使机体生理储备下降、多系统/器官功能衰退, 导致对内、外源性应激因素的高度脆弱, 从而显著增加对健康有负面影响的不良事件的风险, 故与疗效反应差和生存时间短显著相关<sup>[98]</sup>。衰弱不仅与时间性年龄(chronological age)有关, 而更重要的是生理学年龄(physiological age), 又称生物学年齡(biological age)或功能性年龄(functional age), 其涉及体能状态、认知、心理状态、共病、过度用药、营养状态、社会经济因素、感觉丧失等生活质量相关因素, 以及体重、饮食、运动、睡眠、社交、吸烟、饮酒等生活方式<sup>[99]</sup>。

衰弱的评估, 对于决定老年患者的治疗方案(包括可行性和耐受性)至关重要。因此, 整合通用的衰弱评价指标与不同疾病的特征性指标, 建立针对不同类型疾病(特别是不同的老年血液肿瘤)的特异性衰弱评估工具(disease-specific measurement)<sup>[100]</sup>; 同时, 考虑衰弱状态的动态变化(适当的干预可改善、甚至逆转衰

弱, 而不适当的处置则可恶化衰弱状态), 确定多次(动态)评估的时机; 根据衰弱评估结果, 基于相应的治疗原则(如frail患者以减少治疗的毒副作用、改善生活质量为主, 而fit患者则以提高疗效和生存为主), 及时调整或改变治疗方案, 以避免治疗不足或过度治疗, 从而实现个体化的风险适应性疗法(risk-adapted therapy)或衰弱定制的疗法(frailty-tailored therapy)<sup>[101]</sup>, 以期切实改善老年血液病(恶性肿瘤)患者的生活质量和预后。

综上所述, 随着社会老龄化(特别在我国), 衰老及其相关老年性疾病已成为威胁人类健康、影响社会和经济发展的的重要因素, 而“健康衰老”(healthy aging)代表了全人类的共识和期许<sup>[102]</sup>。当前, 衰老已成为生命科学和医学的研究热点, 与其他系统/器官一样, 血液系统(包括造血系统)也会随年龄的增长而衰老。目前认为, 与血液衰老相关的HSC衰老、免疫衰老、炎症衰老等, 驱动或参与了机体及几乎所有器官的衰老, 而后者已分别成为衰老及其相关老年性疾病研究的新兴领域。虽然“血液衰老”(blood aging)作为一个名词, 经常被提及或使用, 但如何定义血液衰老? 其可能涵盖哪些领域? 目前尚不明确。本文基于衰老的通用性定义, 尝试对血液衰老进行定义, 并概括了其可能涉及的领域(图1), 可能不够确切和全面, 存在许多值得商榷的地方。特别是病理性血液衰老所涉及的各种红系、髓系、淋系疾病, 目前均属于血液学(hematology)范畴, 但血液衰老(特别是骨髓和HSC衰老)参与甚至驱动了这些血液疾病的发生和发展, 与病理性血液衰老又存在着千丝万缕的联系。病理性血液衰老主要反映超出生理性血液衰老范围(阈值)的异常变化及其演变过程, 而老年性血液疾病则主要反映病理性血液衰老的结果, 但两者间的界线很难确定, 有待进一步探讨。血液衰老作为一个新兴的领域, 当前存在的挑战很多。目前认为, HSC衰老是血液衰老(包括生理学和病理性)的根源, 而且与多种器官乃至机体的衰老有着密切的关系, 故HSC衰老已成为抗衰老和干预衰老相关疾病(特别是血液疾病)领域中引人注目的靶点, HSC衰老机制及其相关干预策略的研究也成为当前衰老研究的最大热点之一, 但随着研究的不断深入, 发现HSC衰老机制的复杂性远超预期。因此, HSC衰老机制及其与衰老相关疾病的因果关系, 代表了血液衰老领域中最关键的瓶颈问题, 是



**图 1** 血液衰老的范畴. 血液衰老涵盖生理性和病理性血液衰老两大部分, 前者包括造血干/祖细胞衰老、成熟血细胞(如红细胞、白细胞、血小板)衰老、血液的衰老标志物等, 而后者则包括克隆造血、红系疾病、髓系疾病、淋系疾病、巨核系/血小板疾病、及衰弱等. 缩写: DC, 树突状细胞; NK, 自然杀伤细胞; NKT, 自然杀伤T细胞; CHIP, 意义未明的克隆性造血

**Figure 1** The scope of blood aging. Blood aging is an emerging field in aging research that includes physiological and pathological blood aging. The former includes hematopoietic stem cell (HSC) or hematopoietic progenitor cell (HPC) aging, aging of various blood cells (e.g., red cells, white cells, and platelets), and blood-based aging biomarkers. The latter includes clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), erythroid diseases, myeloid diseases, lymphoid diseases, megakaryocyte/platelet diseases, and frailty. DC, dendritic cells; NK, natural killer cells; NKT, natural killer T cells

当前最大的挑战. 总之, 本文旨在抛砖引玉, 引起学者们对血液衰老的关注, 从而开启对这一重要领域的探

索和讨论, 以期推动其尽快成为衰老研究中一个崭新的领域.

## 参考文献

- López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–1217
- Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*, 2020, 583: 596–602
- Nie C, Li Y, Li R, et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study. *Cell Rep*, 2022, 38: 110459
- Sahu A, Clemens Z J, Shinde S N, et al. Regulation of aged skeletal muscle regeneration by circulating extracellular vesicles. *Nat Aging*, 2021, 1: 1148–1161
- Rose M, Flatt T, Graves J L, et al. What is aging? *Frontiers Genet*, 2012, 3: 134
- Shock N W. Physiological and pathological ageing. *JAMA*, 1962, 181: 356
- Favaloro E J, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age—a narrative review. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40: 621–633
- Catic A. Cellular metabolism and aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 155: 85–107
- Brooks G A. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol*, 2020, 35: 101454

- 10 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575–580
- 11 Ivashkiv L B. The hypoxia–lactate axis tempers inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 85–86
- 12 de Haan G, Lazare S S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 2018, 131: 479–487
- 13 Li X, Zeng X, Xu Y, et al. Mechanisms and rejuvenation strategies for aged hematopoietic stem cells. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 31
- 14 Chen Z, Ju Z. Inflamm-aging of hematopoietic stem cells. *Blood Sci*, 2019, 1: 141–143
- 15 Sanjuan-Pla A, Macaulay I C, Jensen C T, et al. Platelet-biased stem cells reside at the apex of the haematopoietic stem-cell hierarchy. *Nature*, 2013, 502: 232–236
- 16 Fang Y, An N, Zhu L, et al. Autophagy-Sirt3 axis decelerates hematopoietic aging. *Aging Cell*, 2020, 19
- 17 Mu W C, Ohkubo R, Widjaja A, et al. The mitochondrial metabolic checkpoint in stem cell aging and rejuvenation. *Mech Ageing Dev*, 2020, 188: 111254
- 18 Luo H, Mu W C, Karki R, et al. Mitochondrial stress-initiated aberrant activation of the NLRP3 inflammasome regulates the functional deterioration of hematopoietic stem cell aging. *Cell Rep*, 2019, 26: 945–954.e4
- 19 Rimmelé P, Bigarella C L, Liang R, et al. Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Rep*, 2014, 3: 44–59
- 20 Wang Z, Zhang C, Warden C D, et al. Loss of SIRT1 inhibits hematopoietic stem cell aging and age-dependent mixed phenotype acute leukemia. *Commun Biol*, 2022, 5: 396
- 21 Ganguly P, Toghill B, Pathak S. Aging, bone marrow and next-generation sequencing (NGS): recent advances and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12225
- 22 Matteini F, Mulaw M A, Florian M C. Aging of the hematopoietic stem cell niche: new tools to answer an old question. *Front Immunol*, 2021, 12: 738204
- 23 Ho Y H, Méndez-Ferrer S. Microenvironmental contributions to hematopoietic stem cell aging. *Haematologica*, 2020, 105: 38–46
- 24 Poulos M G, Ramalingam P, Gutkin M C, et al. Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function. *J Clin Invest*, 2017, 127: 4163–4178
- 25 Ho Y H, Del Toro R, Rivera-Torres J, et al. Remodeling of bone marrow hematopoietic stem cell niches promotes myeloid cell expansion during premature or physiological aging. *Cell Stem Cell*, 2019, 25: 407–418.e6
- 26 Maryanovich M, Zahalka A H, Pierce H, et al. Adrenergic nerve degeneration in bone marrow drives aging of the hematopoietic stem cell niche. *Nat Med*, 2018, 24: 782–791
- 27 Grover A, Sanjuan-Pla A, Thongjuea S, et al. Single-cell RNA sequencing reveals molecular and functional platelet bias of aged haematopoietic stem cells. *Nat Commun*, 2016, 7: 11075
- 28 Kuribayashi W, Oshima M, Itokawa N, et al. Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche. *J Exp Med*, 2020, 218: e20192283
- 29 Ho T T, Dellorusso P V, Verovskaya E V, et al. Aged hematopoietic stem cells are refractory to bloodborne systemic rejuvenation interventions. *J Exp Med*, 2021, 218
- 30 Mejia-Ramirez E, Florian M C. Understanding intrinsic hematopoietic stem cell aging. *Haematologica*, 2020, 105: 22–37
- 31 DeGregori J. Aging, inflammation, and HSC. *Blood*, 2020, 136: 153–154
- 32 Ge M, Hu L, Ao H, et al. Senolytic targets and new strategies for clearing senescent cells. *Mech Ageing Dev*, 2021, 195: 111468
- 33 Kirkland J L, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*, 2020, 288: 518–536
- 34 Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 75–95
- 35 Partridge L, Fuentealba M, Kennedy B K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 513–532
- 36 Antonelou M H, Kriebardis A G, Papassideri I S. Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. *Blood Transfus*, 2010, 8: s39–s47
- 37 Burger P, Hilarius-Stokman P, de Korte D, et al. CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. *Blood*, 2012, 119: 5512–5521
- 38 Jin F, Li J, Guo J, et al. Targeting epigenetic modifiers to reprogramme macrophages in non-resolving inflammation-driven atherosclerosis. *Eur Heart J Open*, 2021, 1: oeab022

- 39 Yang H, Sun Y, Li Q, et al. Diverse epigenetic regulations of macrophages in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 868788
- 40 Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 576–590
- 41 Hotamisligil G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 2017, 542: 177–185
- 42 Ma S, Wang C, Mao X, et al. B cell dysfunction associated with aging and autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2019, 10: 318
- 43 de Mol J, Kuiper J, Tsiantoulas D, et al. The dynamics of B cell aging in health and disease. *Front Immunol*, 2021, 12: 733566
- 44 Rodriguez-Zhurbenko N, Quach T D, Hopkins T J, et al. Human B-1 cells and B-1 cell antibodies change with advancing age. *Front Immunol*, 2019, 10: 483
- 45 Ratliff M, Alter S, Frasca D, et al. In senescence, age-associated B cells secrete TNF $\alpha$  and inhibit survival of B-cell precursors. *Aging Cell*, 2013, 12: 303–311
- 46 Du S W, Arkatkar T, Al Qureshah F, et al. Functional characterization of CD11c<sup>+</sup> age-associated B cells as memory B cells. *J Immunol*, 2019, 203: 2817–2826
- 47 Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Obesity induces pro-inflammatory B cells and impairs B cell function in old mice. *Mech Ageing Dev*, 2017, 162: 91–99
- 48 Camell C D, Günther P, Lee A, et al. Aging induces an Nlrp3 inflammasome-dependent expansion of adipose B cells that impairs metabolic homeostasis. *Cell Metab*, 2019, 30: 1024–1039.e6
- 49 Khan S, Tsai S, Winer D A. Adipose tissue B cells come of age: the AABs of fat inflammation. *Cell Metab*, 2019, 30: 997–999
- 50 Olkhanud P B, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res*, 2011, 71: 3505–3515
- 51 Vadasz Z, Haj T, Kessel A, et al. Age-related autoimmunity. *BMC Med*, 2013, 11: 94
- 52 Mogilenko D A, Shchukina I, Artyomov M N. Immune ageing at single-cell resolution. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22: 484–498
- 53 Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol*, 2021, 22: 687–698
- 54 Goronzy J J, Weyand C M. Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 573–583
- 55 Podrez E A. Platelet hyperreactivity: a new twist in old mice. *Blood*, 2019, 134: 723–724
- 56 Puurunen M K, Hwang S J, Larson M G, et al. ADP platelet hyperreactivity predicts cardiovascular disease in the FHS (framingham heart study). *J Am Heart Assoc*, 2018, 7: e008522
- 57 Davizon-Castillo P, McMahon B, Aguila S, et al. TNF- $\alpha$ -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging. *Blood*, 2019, 134: 727–740
- 58 Davizon-Castillo P, Rowley J W, Rondina M T. Megakaryocyte and platelet transcriptomics for discoveries in human health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40: 1432–1440
- 59 Bongiovanni D, Santamaria G, Klug M, et al. Transcriptome analysis of reticulated platelets reveals a prothrombotic profile. *Thromb Haemost*, 2019, 119: 1795–1806
- 60 Le Blanc J, Lordkipanidzé M. Platelet function in aging. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 109
- 61 Iyer K S, Dayal S. Modulators of platelet function in aging. *Platelets*, 2020, 31: 474–482
- 62 Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, et al. Biological and functional biomarkers of aging: definition, characteristics, and how they can impact everyday cancer treatment. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22: 115
- 63 Hartmann A, Hartmann C, Secci R, et al. Ranking biomarkers of aging by citation profiling and effort scoring. *Front Genet*, 2021, 12: 686320
- 64 Liu Z, Kuo PL, Horvath S, Crimmins E, Ferrucci L, Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: a cohort study. *PLoS Med*, 2018, 15: e1002718
- 65 Xia X, Chen W, McDermott J, et al. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Res*, 2017, 6: 860
- 66 Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med*, 2019, 25: 1843–1850
- 67 Jaiswal S, Ebert B L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*, 2019, 366: eaan4673
- 68 Cook E K, Luo M, Rauh M J. Clonal hematopoiesis and inflammation: partners in leukemogenesis and comorbidity. *Exp Hematol*, 2020, 83: 85–94
- 69 Steensma D P, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes.

- [Blood](#), 2015, 126: 9–16
- 70 Shlush L I. Age-related clonal hematopoiesis. [Blood](#), 2018, 131: 496–504
- 71 Nachun D, Lu A T, Bick A G, et al. Clonal hematopoiesis associated with epigenetic aging and clinical outcomes. [Aging Cell](#), 2021, 20: e13366
- 72 Jaiswal S, Natarajan P, Silver A J, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. [N Engl J Med](#), 2017, 377: 111–121
- 73 Bolton K L, Zehir A, Ptashkin R N, et al. The clinical management of clonal hematopoiesis. [Hematol Oncol Clin N Am](#), 2020, 34: 357–367
- 74 Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. [Blood](#), 2018, 131: 505–514
- 75 Lanier J B, Park J J, Callahan R C. Anemia in older adults. [Am Fam Physician](#), 2018, 98: 437–442
- 76 Halawi R, Moukhadder H, Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? [Expert Rev Hematol](#), 2017, 10: 327–335
- 77 Stubbins R J, Platzbecker U, Karsan A. Inflammation and myeloid malignancy: quenching the flame. [Blood](#), 2022, 140: 1067–1074
- 78 Caiado F, Pietras E M, Manz M G. Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. [J Exp Med](#), 2021, 218: e20201541
- 79 Grants J M, Wegrzyn J, Hui T, et al. Altered microRNA expression links IL6 and TNF-induced inflammaging with myeloid malignancy in humans and mice. [Blood](#), 2020, 135: 2235–2251
- 80 Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. [Immun Ageing](#), 2018, 15: 22
- 81 Niroula A, Sekar A, Murakami M A, et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. [Nat Med](#), 2021, 27: 1921–1927
- 82 Sarkozy C, Salles G, Falandry C. The biology of aging and lymphoma: a complex interplay. [Curr Oncol Rep](#), 2015, 17: 32
- 83 Alig S, Jurinovic V, Pastore A, et al. Impact of age on genetics and treatment efficacy in follicular lymphoma. [Haematologica](#), 2018, 103: e364–e367
- 84 Stauder R, Eichhorst B, Hamaker M E, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. [Ann Oncol](#), 2017, 28: 218–227
- 85 Kikushige Y, Miyamoto T. Hematopoietic stem cell aging and chronic lymphocytic leukemia pathogenesis. [Int J Hematol](#), 2014, 100: 335–340
- 86 Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, et al. Multiple myeloma: current and future management in the aging population. [Maturitas](#), 2020, 138: 8–13
- 87 Kumar S K, Rajkumar S V. The multiple myelomas—current concepts in cytogenetic classification and therapy. [Nat Rev Clin Oncol](#), 2018, 15: 409–421
- 88 García-Ortiz A, Rodríguez-García Y, Encinas J, et al. The Role of Tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression. [Cancers](#), 2021, 13: 217
- 89 Jin F, Kumar S, Dai Y. The adverse double-hit effect of combining cytogenetic abnormalities and ISS stage III on the outcome of patients with newly-diagnosed multiple myeloma. [Clin Lymphoma Myeloma Leukemia](#), 2019, 19: e68
- 90 Jin F, Gao G, Dong Y, et al. A multi-center epidemiological and prognostic analysis of cytogenetic abnormalities in a cohort of 1015 Chinese patients with newly-diagnosed multiple myeloma. [Blood](#), 2019, 134: 3094
- 91 Liu X L, Bai J, Fan H Q, et al. Prognostic analysis of 182 newly diagnosed multiple myeloma patients with high risk cytogenetic abnormalities (in Chinese). [Chin J Hematol](#), 2019, 40: 644–649 [刘雪莲, 白晶, 樊红琼, 等. 182例初诊伴高危细胞遗传学异常多发性骨髓瘤患者的预后分析. [中华血液学杂志](#), 2019, 40: 644–649]
- 92 Tian M R, Yang P Y, Yue T T, et al. A predictive model based on risk factors for early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma (in Chinese). [Chin J Hematol](#), 2021, 42: 666–672 [田梦茹, 杨珮钰, 岳婷婷, 等. 初治多发性骨髓瘤患者早期死亡预测模型的建立. [中华血液学杂志](#), 2021, 8: 666–672]
- 93 Mina R, Brinngen S, Wildes T M, et al. Approach to the Older Adult with Multiple Myeloma. [ASCO Educational Book](#), 2019. 500–518
- 94 Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. [Blood Cancer J](#), 2017, 7: e577
- 95 Poscablo D M, Worthington A K, Smith-Berdan S, et al. Megakaryocyte progenitor cell function is enhanced upon aging despite the functional decline of aged hematopoietic stem cells. [Stem Cell Rep](#), 2021, 16: 1598–1613
- 96 Faria A V S, Andrade S S, Peppelenbosch M P, et al. Platelets in aging and cancer—“double-edged sword”. [Cancer Metastasis Rev](#), 2020, 39: 1205–1221
- 97 Maupin K A, Himes E R, Plett A P, et al. Aging negatively impacts the ability of megakaryocytes to stimulate osteoblast proliferation and bone mass. [Bone](#), 2019, 127: 452–459

- 98 Bleve A, Motta F, Durante B, et al. Immunosenescence, inflammaging, and frailty: role of myeloid cells in age-related diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2022, doi: 10.1007/s12016-021-08909-7
- 99 Ji L, Jazwinski S M, Kim S. Frailty and biological age. *Ann Geriatr Med Res*, 2021, 25: 141–149
- 100 Abel G A, Klepin H D. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*, 2018, 131: 515–524
- 101 Walston J, Buta B, Xue Q L. Frailty screening and interventions. *Clin Geriatric Med*, 2018, 34: 25–38
- 102 Campisi J, Kapahi P, Lithgow G J, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 2019, 571: 183–192

## Blood aging: definition and scope

JIN FengYan<sup>1</sup>, XUE Hua<sup>2</sup>, SUN Liang<sup>3</sup>, LAN MaoZhuo<sup>4</sup>, ZHANG LingYi<sup>4,5</sup>, ZHANG JiangBo<sup>2</sup>,  
TIAN MengRu<sup>1</sup>, LI YuJun<sup>2</sup>, LI Jian<sup>3</sup>, DAI Yun<sup>4</sup> &  
Committee of Experts on Hematology (China Society of Geriatrics, China Association of  
Gerontology and Geriatrics)

*1 Department of Hematology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China;*

*2 Department of Hematology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071030, China;*

*3 The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Institute of Geriatrics, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, National Health Commission, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China;*

*4 Laboratory of Cancer Precision Medicine, First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, China;*

*5 Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China*

Aged blood is often considered a source of aging. Numerous physiological and pathological changes occur with increasing age, resulting in dysfunction of hematopoietic stem cells (HSCs) or progenitor cells (HPCs), immune senescence (or immunoaging), and inflammation. These age-related changes either drive or contribute to the aging of the organism and various systems and organs, as well as cause many age-associated hematological diseases (particularly hematologic malignancies) in the elderly. However, although the term “blood aging” has been used in a number of studies and in daily life, its definition and scope remain unclear. Several aspects of blood aging (e.g., HSC/HPC aging, immune senescence, and inflammation) have been widely implicated in virtually all fields in the aging area, except defining blood aging itself as a field of aging research. This is in sharp contrast to the burgeoning field of clinical geriatric hematology. In this review article, we attempt to define blood aging and outline its scope to facilitate future research and clinical practice involving this emerging field. Based on the general definition of aging, blood aging can be defined as a progressive decline or loss of physiological functions of the hematopoietic system and blood (particularly various blood cells) with age (particularly various blood cells) and a decline in adaptability to environmental stresses, leading to an increase in the susceptibility to hematological diseases (this definition is open for discussion). The scope of blood aging covers both physiological aging (defined as the gradual age-related deterioration of hematopoiesis and blood cell functions, including aging of HSCs/HPCs and various blood cell types, and aging biomarkers in the blood) and pathological aging (defined as age-related or aging-associated pathogenesis of various hematological diseases, e.g., clonal hematopoiesis, erythroid disorders such as anemia, myeloid or lymphoid malignancies, hyperactivity of the megakaryocyte/platelet axis, frailty, among others).

**blood aging, definition, scope, physiological aging, pathological aging**

doi: 10.1360/SSV-2022-0145